



Poecilotheria ornata  
(C) M.Kunze, Ph. Wagner

## Úvod do toxikologie přírodních látek

### Charakteristika jedů

- Nejednoznačná definice
- Jed je jakákoli látka, která je schopna vyvolat škodlivou odpověď biologického systému, vážně poškodit jeho funkci nebo vyvolat smrt.
- Toxiny:
  - látky organismu kvalitativně nebo kvantitativně cizí, které organismus poškozují chemicky nebo fyzikálně-chemicky
  - nutno znát podmínky a množství, které takto působí
- Z řečtiny:
  - Toxon – luk pro střílení jedovatých šípů
  - Toxoema – jedovatý šíp
- Paracelsus : *Dosis sola facit ut venenum non sit.*
  - Philippus Aureolus Theophrastus Bombastus von Hohenheim (1490 - 1541)
  - Rozdíl u látek ve velikosti dávky.
- Akutní toxicita LD<sub>50</sub> není jediné měřítko účinku.
- Toxinoza, toxikoza:
  - Patologický stav způsobený toxiny (zevní, vnitřní)

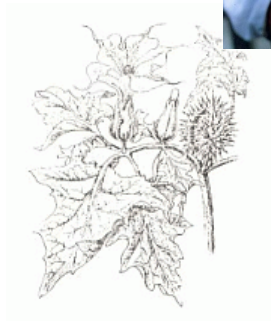


# Historie

- Anorganické sloučeniny:
  - Pb, Hg, As, HCN



- Organické sloučeniny:
  - extrakty z rostlin:
    - Rulík, blín, durman, ocún, bolehlav, thuje, oměj, mořská cibule, mák, muchomůrky



- Starověk:
  - 4500 B.C. – Gula – ochranné božstvo lékařského umění Mezopotámie
  - Šennung 2500 B.C. – mýtický zakladatel čínské bylinné medicíny
  - Ebersův papyrus 1550 B.C.
    - 800 receptů (opium, blín, oměj, bolehlav)
  - Řecká mythologie:
    - Helena uspala Menelaa a Thelemacha opiem
    - Hecate – oměj
    - Medea – ocún
    - Herkula zabila košile napuštěná jedem
  - Řečtí vědci:
    - Pojednání o jedech:
      - Theophrastus 370 - 286 B.C. - *De Historia Plantarum*.
      - Nicander Kolofónský 204 - 138 B.C. – pojednání o rostlinných jedech Theriaca, terapie otrav Alexipharmaca – zvracení
    - První antidota:
      - Mithridates VI. 114-63 B.C. – Mithridatium
  - Akonitin (*Aconitum* – Ranunculaceae)
  - Koniin (*Conium maculatum*) - Sokrates



- možná účast mykotoxinů na některých zázracích popisovaných Biblí.
  - "egyptské rány",
  - "smrt prvorozených" možnou mykotoxikózou..
  - Jobova choroba připomíná otravu trichotheceny



- Sulla – 81 B.C. – první zákon o jedech *Lex Cornelia*
- Kleopatra 69-30 B.C. – otrava kousnutím kobry



– Atropin (*Atropa belladonna*) – císař Augustus (Livia a fíky na stromě)

– Amatoxiny (*Amanita phalloides*) – Kladius, Agripina a Lokusta, Xenophon (alkaloidy *Citrullus colocynthis*, pouštní meloun – kukurbitaciny (hepatotoxické, abortivní, vliv na glykemii)

– Andromachův Theriac – za císaře Nerona 37 – 68 A. D.  
• Testování pokrmů otroky



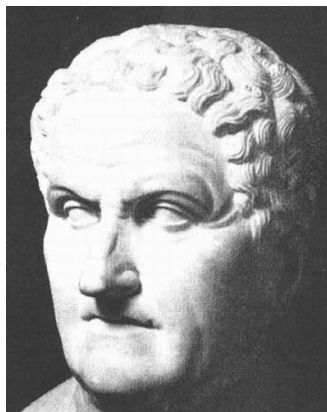
*Citrullus colocynthis*  
Cucurbitaceae

– Andromachův Theriac – za  
císaře Nerona 37 – 68 A. D.

- 64 složek
- Testování pokrmů otroky



- Dioscorides 40-80 A.D.
  - *Materia medica*
    - Rozdělení jedů na minerální, rostlinné, živočišné
- Galen 129-200 A.D.
  - O antidotech



- **Středověk:**

- Hlavně arabský svět
  - bezoáry proti otravě, Ibn Uašija 801 A.D. – kniha o jedech
  - Karel IX král francouzský (1550-1574), Ambroise Paré (1510-1590) – experimenty na věznicích, proti pověrám
  - Jakub I král anglický (1566-1625)
- Roh jednorožce – narval (*Monodon monoceros*), *Monodontidae*
  - Jindřich II (1519-1559) francouzský král si vzal Catherine de Médicis (1519-1589) 1533, papež Klement VII. věnoval rodině roh jednorožce
- *Terra Sigillata* – země z kopce na ostrově Lemnos
- Důvody pro používání antidot:
  - Adsorbční vlastnosti živočišného uhlí – pražená žába
  - Neutralizace hořčnatým mlékem
  - Černý čaj obsahuje tanin
- Znamé travičské aféry:
  - 1035 Skotové vedení Duncanem proti vojskům norského krále Svena Canuta použili rulík.
  - Papež Alexandr VI., Cesar a Lukretia Borgia – *La Cantarella* (ropucha byla zabita arsenem a jinými jedy, mrtvolka shnila a šťávy byly odpařeny a práškovány).
  - Leonardova technika pasážování – zvíře zabito jedem, orgány impregnované jedem podané dalšímu zvířeti atd., pro zvýšení koncentrace. Stejně u rostlin – vstříkování kyanidu do kůry stromů – otrava ovoce.

- William Piso 1611 -1678
  - studium kořenu *Ipeca*
- Catherine Deshayes 1680
  - travička, akonitin
- Felice Fontana 1730 -1805
  - vědecká studie o jedovatých plazech
- Phillip Physick 1767-1837
  - výplach žaludku
- BONAVENTURE ORFILA 1787-1853
  - Zakladatel moderní toxikologie
  - “TRAITE DE POISONS”
- FRANCOIS MAGENDIE 1783-1855
  - Objev emetinu a jeho vlastností
- JAMES MARSH 1794-1846
  - Marshův test přítomnosti arsenu
  - 1839 MARIE LEFARGE - první Marshův test
- CLAUDE BERNARD 1813-1878
  - Mechanismus otravy kurare
- P. TOUERY 1831
  - Potvrzeno podávání adsorbentů při otravě strychninem
- 1860 ALBERT NIEMAN
  - izolace kokainu
- 1854-1918 RUDOLF KOBERT
  - Studium digitalisu a námelových alkaloidů



- Lékaři používající jedy:
  - 1855 WILLIAM PALMER, MD
    - strychnin
  - 1863 EDMOND DE LA POMMARAIS, MD
    - digitalis
  - 1881 GEORGE HENRY LAMSON, MD
    - *Aconitum*
  - 1891 THOMAS NEVILLE CREAM, MD
    - trávil prostitutky strychninem
  - 1974-1998 HAROLD SHIPMAN, MD
    - 250 pacientů otrávil heroinem a morfinem

– Vlkodlaci:

- Otrava námelem – davová halucinace, paranoia psychoza, ovlivnění celých měst a vesnic
- Vzteklna, porfýrie, otrava trichotheceny a dalšími mykotoxiny, bakteriální infekce

– Čarodějnictví:

- Ergotismus - Salem, Velká francouzská revoluce



- Francie 1918 – Girard (*Amanita phalloides*)
- Otrava beninského prezidenta Sogla 1991
- Otrava novináře Markova 1978
- Otrava ukrajinského prezidenta Juščenka
- akce izraelského Mosadu či přiznané záměry CIA, jed a travičství zdaleka nepatří minulosti:

- ricin
- botulin
- dioxin



## Definice toxikologie

- Interdisciplinární obor, studium toxických účinků chemických látek a na živé organismy.
- Toxinologie: vědní obor zabývající se studiem toxinů produkovaných mikroby, jedovatými živočichy a rostlinami, vztahuje se i na zdroje, chemická složení a antidota.
  - Nauka o účincích jedu
  - Nauka o průkazu jedu
  - Nauka o vstřebávání, biotransformaci jedu v organismu a jeho vylučování



## Discipliny toxikologie

- Experimentální
- Klinická
- Forezní
- Ekotoxikologie
- Enviromentální
- Průmyslová
- Vojenská
- Behaviorální

## Intoxikace

- Celkové poškození organismu působením vstřebané látky.
- Sekundární intoxikace:
  - Intoxikace organismu jiným již dříve intoxikovaným.
- Pozdní projevy intoxikace:
  - U mnoho typů otrav, po odeznění akutních příznaků

## Organotropní vlastnosti toxinů a jejich složek

- Cytotoxiny
- Hemoraginy
- Hemotoxiny
- Hepatotoxiny
- Myotoxiny
- Nefrotoxiny
- Nekrotoxiny
- Neurotoxiny

## Cytotoxiny

- Veškeré látky, které poškozují nebo ničí živé buňky
- Látky, které tlumí buněčné procesy nebo jsou jinak toxické a ničí buňky

## Hemotoxiny

Složení krve: krevní plazma 55 %, krevní buňky 45 %

### Krevní plazma

- voda
- elektrolyty - Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, Ca<sup>2+</sup>, Mg<sup>2+</sup>, Cl<sup>-</sup>, CO<sub>3</sub><sup>2-</sup>, ...
- plazmatické proteiny (PP) - albumin, globulin, fibrinogen, ...
- transportované látky - živiny, odpadní látky, plyny, hormony, ...

### Krevní buňky

- erythrocyty - červené krvinky
- leukocyty - bílé krvinky
- krevní destičky

### Červené krvinky

- bezjaderné buňky
- vyvíjí se z myeloidních kmenových buněk v kostní dřeni
- životní cyklus 120 dní, zanikají ve slezině
- 90 % hmoty tvoří hemoglobin

### Bílé krvinky

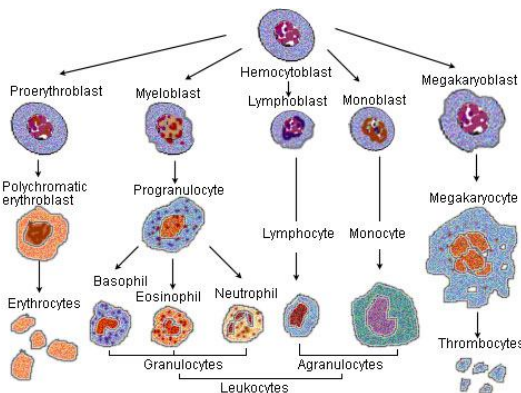
- granulocyty - neutrofil, eozinofil, bazofil
- agranulocyty - lymfocyty, monocyty
- účastní se imunitní odpovědi organismu

### Krevní destičky

- trombocyty
- srážlivost krve

### Hemoglobin

- 2 podjednotky  $\alpha$  a 2 podjednotky  $\beta$
- v každé podjednotce Fe<sup>2+</sup> schopné vázat O<sub>2</sub>



### Toxická látka způsobí změnu v počtu a/nebo funkci krevních buněk

#### Anemie

- nedostatek červených krvinek
- aplastická - souvisí s poruchami činnosti kostní dřeni
- hemolytická - rozklad červených krvinek
- z výživy - nedostatek Fe, vitamínu B<sub>12</sub> a kyseliny listové
- soli Pb, Cr<sup>6+</sup>, Cu, Pt, Au, As, Cd, .....
- benzen, alkylační činidla, hydrazin
- živočišné a rostlinné toxiny
  - Podofylotoxin
  - Cefalosporiny
  - Trichotheceiny
  - Vinca alkaloidy
  - Taxany
  - Hadí jedy

#### Leukemie

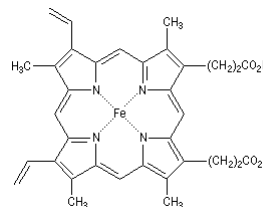
- zhoubné bujení krevních buněk
- benzen, PAU

#### Methemoglobinémie

- Fe<sup>2+</sup> v hemoglobinu je oxidováno na Fe<sup>3+</sup> (vzniká methemoglobin)
- Fe<sup>3+</sup> není schopen vázat O<sub>2</sub> - blokáda transportu kyslíku
- vzniká účinkem NO<sub>3</sub><sup>-</sup>, NO<sub>2</sub><sup>-</sup>; nitro- a nitroso- sloučenin, O<sub>3</sub>, .....
- antidotum - methylenová modř - redukce methb na Hb
- tvorba methemoglobinu je žádoucí při otravě CN<sup>-</sup> - antidotum amyl nitrit (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>ONO

#### Karboxyhemoglobin

- vzniká reakcí CO s Hb (CO má 230 x afinitu k Hb než O<sub>2</sub>)
- blokáda transportu kyslíku
- antidotum O<sub>2</sub>



- Cytolysiny – způsobují hydrolýzu fosfolipidů buněčné stěny eukariotické buňky
  - Hemolysiny
  - Leukotoxiny
- Hemoraginy – rozklad endotelu kapilár a drobných cév, následný únik krve
  - *Ricinus communis*
  - Hadi Crotalidae
  - Mikroby
- Hemotoxin – rozklad krevních elementů
  - Hemolytický exotoxin - kobratoxiny

## Hepatotoxické látky

### Funkce jater

#### Tvorba žluči

- absorpce tuků v tenkém střevě, metabolismus tuků
- stimulace peristaltiky střev
- transport produktů jaterního metabolismu

#### Biotransformace toxických látek

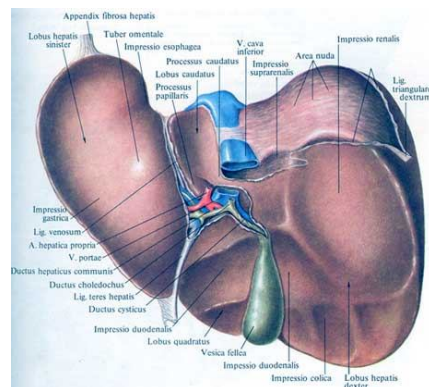
- zvyšování molekulové hmotnosti a polarity tox. látek
- produkty - hydrofilní, snadněji vylučovány ve žluči a moči

#### Metabolismus živin

- syntéza, ukládání a rozklad glykogenu
- metabolismus tuků -  $\beta$ -oxidace lipidů (ATP), syntéza fosfolipidů, tvorba cholesterolu a lipoproteinů
- metabolismus proteinů - syntéza krevních bílkovin a koagulačních faktorů
- odbourávání hormonů, bilirubinu, amoniaku.....

#### Imunita

- Kupferovy buňky - fagocytóza erytrocytů, bakterií a koagulátů
- Syntéza imunoglobulinů



## Manifestace toxického účinku

### Steatóza jater

- akumulace tuků v hepatocytech v důsledku poruch buněčného metabolismu – metabolismus lipoproteinů a tuků
- zejména následek akutní expozice
- ethanol, methanol, hydrazin, DDT, hexachlorcyklohexan, As, Cr, chloroform, halothan
- Kolchicin

### Hepatická nekróza

- odumírání jaterních buněk
- zejména následek jednorázové akutní expozice
- halothan ( $\text{CF}_3\text{-CHBrCl}$ ), methoxyfluoran ( $\text{CHCl}_2\text{-CF}_2\text{-O-CH}_3$ ), chloroform
- muchomůrka zelená – phalloidin – centrilobulární nekróza – narušuje depolimerizaci mikrofilament
- Griseofulvin – narušení metabolismu hemu – ukládání porfirinů
- Galaktosamin – narušení konjugačních reakcí
- Pyrrolizidinové alkaloidy – porušení vaskulatury
- Phomopsin - *Phomopsis leptostromiformis*, plíseň

### Cholestáza

- poruchy metabolismu žluči,
- organokovové sloučeniny Sn a As
- Sporodesmin – produkt plísní
- Lantadeny – *Lantana camera*

### Fibróza, cirhóza jater

- tvorba vazivové tkáně v játrech, uzlíky
- obvykle při chronické expozici, ale i následek akutního poškození
- methanol, ethanol, aldehydy, ketony, vinylchlorid, As
- pyrrolizidinové alkaloidy
- 

### Zhoubné nádory jater

- máslová žluť, nitrosaminy, As, vinylchlorid, PAU, halogenované aromáty
- aflatoxiny, safrol
- MAM (methylazoxymethanol) – Cycadales
- Pyrrolizidiny

## Nefrotoxicita

### Funkce ledvin

Řízení objemu, tlaku a pH krve

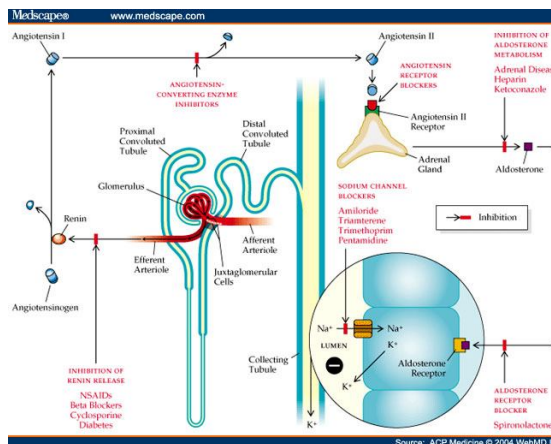
- vylučování hormonů a enzymů
  - zejména kůra nadledvin

Vylučování odpadních látek

- s močí z těla odchází zejména polární metabolity toxických látek o vysoké molekulové hmotnosti
  - glukuronidy, sulfáty apod.

### Nefron

- hlavní části:
  - glomerulus,
  - distální a proximální tubulus
  - Henleyova klička
- hlavní procesy:
  - glomerulární filtrace
  - tubulární sekrece
  - reabsorpce



- Ledviny
  - 1% tělesné hmotnosti
    - 25% srdečního výdeje
  - Velká množství toxinů
    - Přímé působení
    - Metabolisace
  - Zakoncentrování
    - Reabsorbce
      - Pasivně
      - Aktivně
  - Rozdíl v poškození dřeně a kůry
    - Kortex 80% průtoku
  - Poškození při velké změně objemu filtrované tekutiny



### Manifestace toxického účinku

A) Poškození glomerulu  
snížení / zvýšení glomerulární filtrace  
změny osmotického tlaku  
pokles selektivity filtrace

Nefrotický syndrom: silná proteinurie,  
také při zasažení karcinogeny (benzidin)

Nefritický syndrom: silná hematurie  
zejména při akutní formě

B) Poškození proximálního tubulu  
změny v množství reabsorbovaného a z  
těla vyloučeného podílu

Akutní tubulární nekróza: v důsledku  
poškození proximálního tubulu může  
dojít až k akutnímu selhání ledvin



### **Těžké kovy**

- Pb, Cd a Hg při akutní otravě nejčastěji poškodí proximální tubulus a vyvolají akutní selhání ledvin (polyurie, glukosurie, proteinurie → anurie)
- Pb, Cd a Hg se při chronické otravě ukládají v ledvinách a způsobují různé formy chronických nefritid
- Cd snižuje reabsorpci Ca a P - osteoporóza (Itai - Itai)
- další nefrotoxické kovy: As, Cr, Pt, U, Au, Sb, Th, Fe

### **Halogenované alifatické uhlovodíky**

- zejména s krátkým řetězcem  $\text{CCl}_4$ ,  $\text{CHCl}_3$  - akutní selhání ledvin

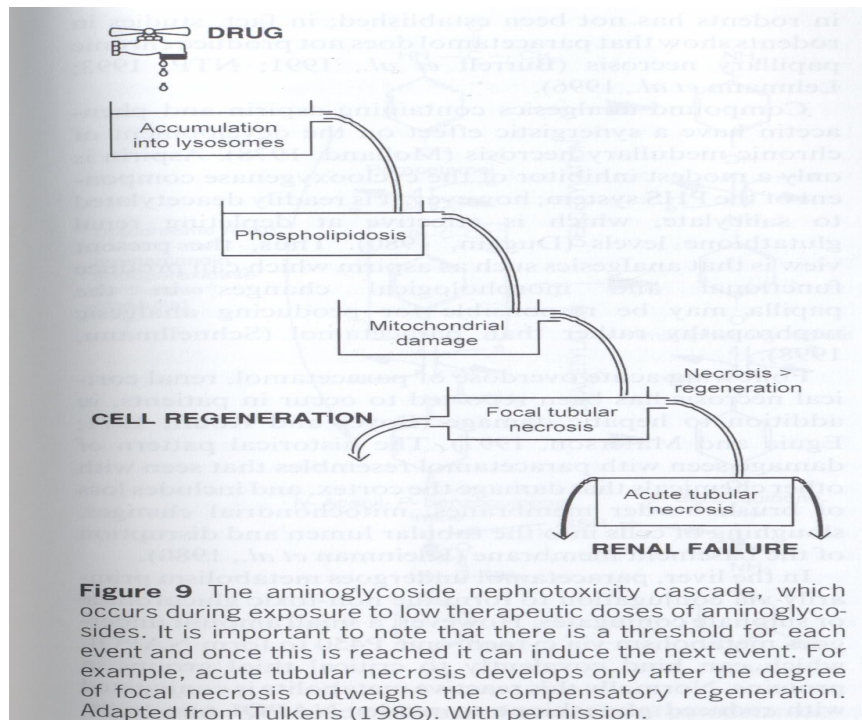
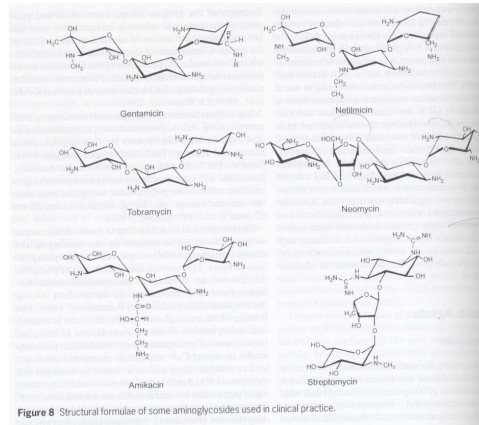
### **Ethylenglykol**

- metabolizuje se kyselinu šťavelovou, jejíž soli tvoří krystalky

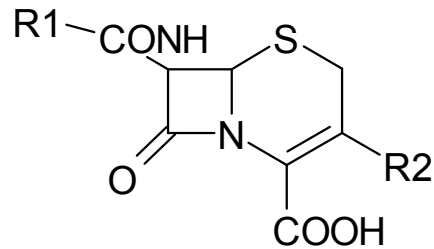
# Cyclosporin

## Aminoglykosidy

- Limit v jejich použití
- Až 20 % použití vykazuje známky
- Akumulace v proximálním tubulu – Tubulární nekróza



- $\beta$ -laktamová antibiotika
  - Cephaloridin
  - Cephaloglycin
  - Imipenem
    - Vysoká nefrotoxicita – koncentrace v proximálním tubulu
    - $R_2 \neq H$ 
      - Tubulární poškození
      - Glykosurie
      - Proteinurie



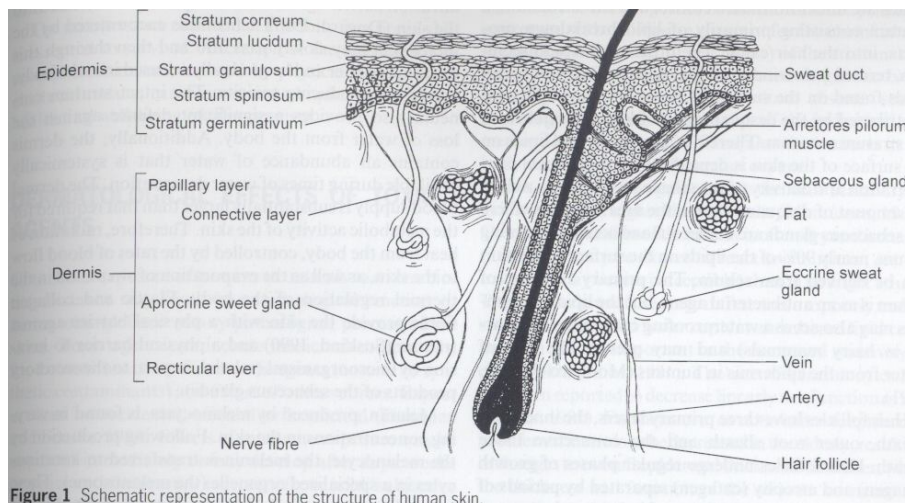
## Látky dermatotoxické

### Funkce kůže

- ochrana před infekcí a toxickými účinky látek
- vylučování vody, NaCl, močoviny,....., škodlivin
- orgán termoregulace
- orgán hmatu, vnímání tepla, chladu a bolesti
- tvorba vitamínu D
- sklad glukózy

### Anatomie kůže

- **pokožka (epidermis) - keratinocyty (keratin - fibrózní protein odpuzující vodu a odolný proti natrávení enzymy), melanocyty (tvorba pigmentu)**
- **škára (dermis) - kolagenní vlákna, hladká svalovina**
- **podkožní vazivo - součástí podkožní tuk**
- **kožní orgány - potní a mazové žlázy, chlupy, nehty apod.**



#### Iritiční kontaktní dermatitidy

- **akutní**
  - silné kyseliny - tvorba krusty v místě kontaktu, zpomalení dalšího průniku
  - silné louhy - zmýdelnatění (reakce louhu s fosfolipidy), hluboký průnik
  - organokovové sloučeniny Sn, P, CaO
- **chronické**
  - mýdla, detergenty, minerální oleje
  - organická rozpouštědla - rozrušení ochranné tukové vrstvy na povrchu pokožky, druhotná infekce

#### Alergické kontaktní dermatitidy

- **neadekvátní imunitní reakce při opakovaném kontaktu s alergenem**
- **Hapteny**
- **Rhus - pyrokatecholy**

#### Fototoxické látky

- působením UV záření (280 - 400 nm) vznikají z prekurzorů reaktivní toxické látky - často volné radikály (vliv O<sub>2</sub>)
- PAU, 8-methoxypsolaren (citrony, hřebíček, fíky, celer,...), tetracykliny, porfiriny

#### Chlorakné

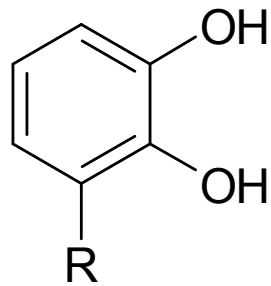
- následek akutní otravy PCB, dioxiny,
- špatně se hojící vředy na kůži, po delší době hyperpigmentace, zahnědlé nehty, zánět spojivek

#### Vypadávání vlasů, depilace

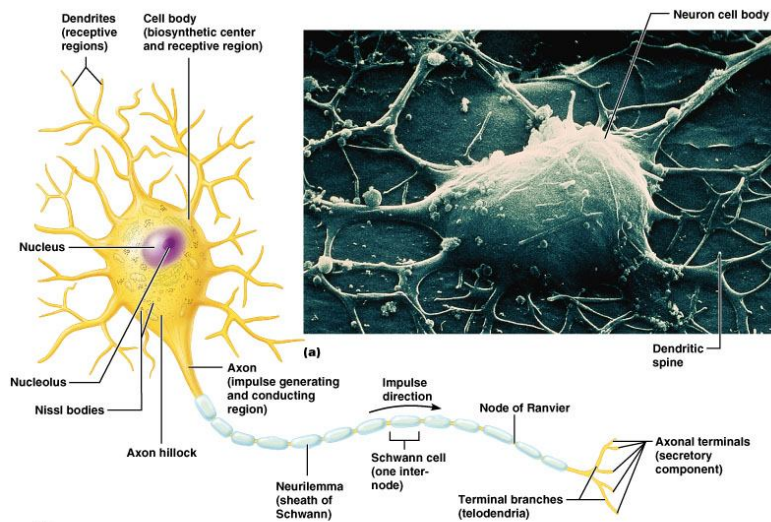
- soli thália

#### Zhoubné nádory

- následek fototoxicity PAU, dále pak As (i při orální aplikaci)



## NEUROTOXIKOLOGIE



Copyright © 2004 Pearson Education, Inc., publishing as Benjamin Cummings.



- Poškození těl buněk a dendritů

- Volné radikály
  - Lipidová membrána
  - Slabý obranný systém
  - Vysoký obsah železa
- Excitotoxiny
  - Kyselina ibotenová
  - Domoát
    - *Nitzchia pungens* (řasa), kontaminace škeblí v Kanadě
  - $\beta$ -N-oxalylaminoalanin
    - *Cycas cercinalis*, Guamská choroba
  - MAM
- Poškození DNA
  - Methylazoxymethanol (MAM)
    - *Cycas*



- Axonopathie

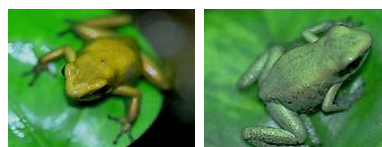
- Poškození pouze axonů
  - Kolchicin
  - Vinkristin
  - Taxol

- Myelinopathie

- Difterické toxiny – *Corynebacterium diphtherie*

- Toxiny iontových kanálů

- Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, Ca<sup>2+</sup>
- Tetrodotoxin
  - *Tetraodon* sp.
- Saxitoxin
  - *Alexandrium tamarense*
  - *Gymnodinium catenatum*
  - *Pyrodinium bahamense*
- Batrachotoxin
  - *Phyllobates terribilis*
- Akonitin
- Pyrethrin
- Toxiny škorpiónů
  - *Androctonus*, *Buthus*, *Hottentotta*, *Leiurus*





- Toxiny nervových zakončení

- *Clostridium*

- *Botulotoxin*
    - *Tetanické toxiny*

- $\alpha$ -latrotoxin

- *Latrodectus mactans*

- Konvulsanty

- Obvykle interakce s GABA
      - Pikrotoxin
        - » *Anamirta cocculus*
      - $\beta$ -karboliny
    - Interakce s glycinovým receptorem
      - strychnin



- Léze astrocytů

- Fluoroacetát

- *Dichopetalum* (Apiaceae)



*Dichopetalum* (Apiaceae)

- Nekrotoxiny – smrt tkáňových buněk
  - Toxiny stafylokoků
  - Tarantule
- Myotoxiny – poškozují svalovou tkáň
  - Myolýza
  - Myoglobinurie
  - Selhání ledvin
  - Toxiny jedovatých hadů



*Trimeresurus spp*

## Antitoxin

- Protilátka vytvořená v organismu jako reakce na přítomnost toxinu
- Sérum nebo globulinová frakce séra zvířat imunizovaných příslušným toxinem
- Protilátka vytvořená v cizím organismu
- Heterologní
- Homologní
- Monoklonální
- Biologické inženýrství